

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/050003



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/050003	International filing date (day/month/year) 03 juin 2003 (03.06.2003)	Priority date (day/month/year) 07 juin 2002 (07.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C08G 69/10		
Applicant FLAMEL TECHNOLOGIES		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 janvier 2004 (07.01.2004)	Date of completion of this report 20 August 2004 (20.08.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/050003

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-10, 12-18, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages 11, filed with the letter of 16 July 2004 (16.07.2004)
- ☒ the claims:
pages 1-10, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 11-25, filed with the letter of 16 July 2004 (16.07.2004)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/50003

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The request for the rectification of obvious errors submitted 5 January 2004 in compliance with PCT Rule 91.1(e)(iii) has been authorised, as has the request for rectification of the obvious punctuation errors on page 11, lines 3, 16, 20, 21, 23, 25 and 26, and in claim 12.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 03/50003

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-25	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 179 023 (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE)
23 April 1986 & US 4 888 398 A (BICHON ET AL) 19
December 1989 (cited in the application);

D2: WO 87 03891 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE)
2 July 1987.

1. Novelty

None of the documents cited in the international search report discloses polyamino acids containing aspartic and/or glutamic acid units at least partially substituted with α -tocopherol.

As a result, the subject matter of **claims 1-15** is considered to be novel over the available prior art (PCT Article 33(2)).

2. Inventive step

D2, which is considered to be the closest prior art document, describes **polyaspartic and/or polyglutamic acid derivatives that can be used in the production of drugs**. The claimed subject matter differs from the above in that the polyamino acid carries α -tocopherol grafts.

It is not, at present, possible to determine which technical problem is solved in a surprising manner by this mode of substitution.

The applicant has cited documents relating to the use of polymers grafted with α -tocopherol in the vectorisation of active principles and, in particular, the use of **polyamino acids grafted with α -tocopherol** in EP-A-0 243 446 (document D3 mentioned on page 4, lines 31-37, of the description of the present application). Said document is considered to be relevant to the evaluation of inventive step. Indeed, the combination of D2 with D3 would have led a person skilled in the art to the claimed result.

It follows that the subject matter of **claims 1-25** is not inventive (PCT Article 33(3)).

3. Industrial applicability

The subject matter of **claims 1-25** is industrially applicable (PCT Article 33(4)).

4. Observation

The expressions "preferably", "particularly preferred", "advantageously selected", "for example", "in particular" and "particularly" do not have any limiting effect on the scope of **claims 2, 9, 10, 24 and 25**. As a result, the technical features following such an expression are considered to be entirely optional (the PCT International Preliminary Examination Guidelines, III-4.6). Should specific protection be sought for these features, they ought to be inserted into new dependent claims.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 23 AUG 2004

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/50003	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03.06.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 07.06.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C08G69/10		
Déposant FLAMEL TECHNOLOGIES et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 4 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 07.01.2004	Date d'achèvement du présent rapport 20.08.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Gerber, M N° de téléphone +49 89 2399-8528 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/50003

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17))* :

Description, Pages

1-10, 12-18	telles qu'initialement déposées
11	reçue(s) le 20.07.2004 avec lettre du 16.07.2004

Revendications, No.

1-10	telles qu'initialement déposées
11-25	reçue(s) le 20.07.2004 avec lettre du 16.07.2004

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: ,qui est:

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, nos :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/50003

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration Nouveauté	Oui:	Revendications	1-25
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-25
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-25
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR 03/50003

Concernant le point I

La requête en rectification d'erreur évidente soumise le 05.01.2004 conformément à la Règle 91.1(e)(iii) PCT est accordée, tout comme la requête en rectification des erreurs de ponctuation évidentes à la page 11, lignes 3, 16, 20, 21, 23, 25 et 26, et à la revendication 12.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1:** EP-A-0 179 023 (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 23 avril 1986 & US 4 888 398 A (BICHON ET AL) 19 décembre 1989, cité dans la demande
- D2:** WO 87 03891 A (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 2 juillet 1987

1. Nouveauté

Aucun des documents cités dans le Rapport de Recherche International ne divulgue de polyaminoacides comprenant des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques substitués au moins en partie par de l' α -tocophérol.

L'objet des **revendications 1-25** est par conséquent considéré comme nouveau par rapport à l'art antérieur disponible (Article 33(2) PCT).

2. Activité inventive

D2, qui est considéré comme le document de l'art antérieur le plus proche, décrit des **dérivés d'acides polyaspartique et/ou polyglutamique utilisable pour la fabrication de médicaments**, dont diffère l'objet revendiqué en ce que ledit polyaminoacide est porteur de greffons d' α -tocophérol.

Il n'est actuellement pas possible de voir quel problème technique est résolu de façon surprenante par ce mode de substitution.

La Demanderesse a cité des documents relatifs à l'utilisation de polymères greffés par de l' α -tocophérol dans la vectorisation de principes actifs, et notamment des

polyaminoacides greffés par-l'- α -tocophérol dans EP-A-0 243 446 (document **D3** mentionné dans la description de la présente demande à la page 4, lignes 31-37). Ce document est considéré comme pertinent pour l'évaluation de l'activité inventive. En effet, la combinaison de D2 et D3 aurait conduit la personne du métier au résultat revendiqué.

L'objet des **revendications 1-25** n'est donc pas inventif (Article 33(3) PCT).

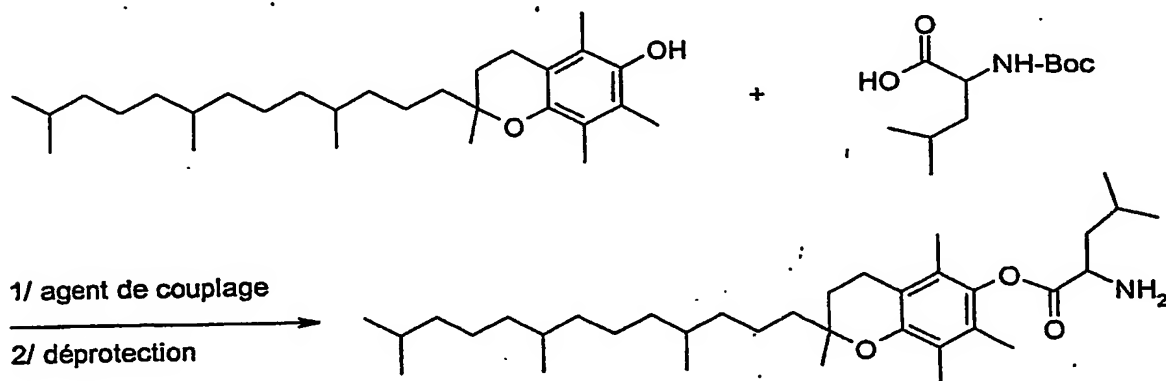
3. Application industrielle

L'objet des **revendications 1-25** est susceptible d'application industrielle (Article 33(4) a) i) PCT).

4. Remarque

Les expressions "de préférence", "particulièrement préférée", "avantageusement choisis", "par exemple", "en particulier" et "notamment" n'ont pas d'effet limitatif sur la portée des **revendications 2, 9, 10, 24 et 25**, la caractéristique technique suivant de telles expressions est donc considérée comme entièrement facultative (Directives concernant l'examen préliminaire international selon le PCT, III-4.6). Dans le cas où une protection particulière était recherchée pour ces caractéristiques, elles devraient être insérées dans de nouvelles revendications dépendantes.

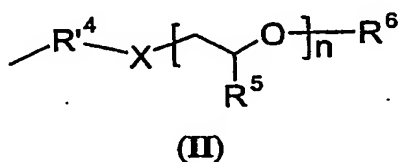
ou par réaction avec un oligopeptide. Par exemple, la synthèse d'un alpha-tocophérol avec un motif leucine est réalisée selon une méthode générale bien connue de l'homme de l'art et selon le schéma suivant :



5

Il convient de noter que le greffage direct de l'alpha-tocophérol sur le polymère se fait via une fonction ester alors que dans le cas de la présence d'un espaceur à base d'acide(s) aminé(s), elle se fait via une fonction amide. Comme pour la réalisation d'une liaison ester, la liaison amide peut se faire de la même manière en utilisant un agent de couplage classique tel qu'un dialkyl-carbodiimide.

Selon une variante de l'invention, les polyaminoacides qu'elle concerne, sont non seulement porteurs de greffons α -tocophérol mais également, par molécule, d'au moins un greffon de type polyalkylène glycol lié à une unité glutamate et/ou aspartate et de préférence de formule (II) suivante :



20

dans laquelle :

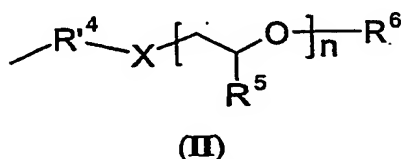
- R^4 représente une liaison directe ou un "espaceur" à base de 1 à 4 unités acide aminé;
- X est un hétéroatome choisi dans le groupe comportant l'oxygène, l'azote ou un soufre;
- R^5 et R^6 représentent indépendamment un H, un alkyle linéaire en C1 à C4;
- n varie de 3 à 1000.

25

De préférence, le polyalkylèneglycol est un polyéthylène glycol.

11. Polyaminoacides selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés en ce qu'ils sont porteurs d'au moins un greffon de type polyalkylène glycol lié à une unité glutamate et/ou aspartate.

5 12. Polyaminoacides selon la revendication 11, de formule (II) suivante :



dans laquelle :

- 10
- R⁴ représente une liaison directe ou un "espaceur" à base de 1 à 4 unités acide aminé;
 - X est un hétéroatome choisi dans le groupe comportant l'oxygène, l'azote ou un soufre;
 - R⁵ et R⁶ représentent indépendamment un H, un alkyle linéaire en C1 à C4;
 - 15 - n varie de 3 à 1000.

13. Polyaminoacides selon la revendication 11 ou 12, caractérisés en ce que le polyalkylèneglycol est un polyéthylène glycol.

20 14. Polyaminoacides selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisés en ce que le pourcentage molaire de greffage du polyalkylène glycol varie de 1 à 30 %.

25 15. Composition pharmaceutique, cosmétique, diététique ou phytosanitaire comprenant au moins l'un des polyaminoacides selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

30 16. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif.

17. Composition selon la revendication 15 ou 16, caractérisée en ce que le principe actif est une protéine, une glycoprotéine, un polysaccharide, un liposaccharide, un oligonucléotide, un polynucléotide ou un peptide.

18. Composition selon la revendication 16 ou 17, caractérisée en ce que le principe actif est une molécule non protéinique organique hydrophobe, hydrophile ou amphiphile.

5 19. Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 18, caractérisée en ce qu'elle peut être administrée par voie orale, parentérale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intra-péritonéale, intracérébrale ou buccale.

10 20. Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'un gel, d'une émulsion, d'une solution, d'une suspension, de micelles, de nanoparticules, de microparticules, d'une poudre ou d'un film.

15 21. Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 20, caractérisée en ce qu'elle est une suspension colloïdale de nanoparticules et/ou de microparticules et/ou de micelles de polyaminoacides, dans une phase aqueuse.

20 22. Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution dans un solvant biocompatible et en ce qu'elle peut être injectée en sous-cutané, intramusculaire ou dans une tumeur.

25 23. Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 22, caractérisée en ce qu'elle est injectable et en ce qu'elle est apte à former un dépôt sur le site d'injection.

24. Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 23, caractérisée en ce qu'elle est destinée à la préparation :

- de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des protéines liées à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {par exemple PolyEthylèneGlycol (PEG), on parle alors de protéines "PEGylées"}, des peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des molécules non
- 30 protéiniques organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles ;
- 35 • et/ou des nutriments ;
- et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires

25. Procédé de préparation :

- de médicaments, en particulier pour administration orale, nasale, vaginale, oculaire, sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire, intradermique, intrapéritonéale ou intracérébrale, les principes actifs de ces médicaments pouvant être, notamment, des protéines, des glycoprotéines, des protéines liées à une ou plusieurs chaînes polyalkylèneglycol {par exemple PolyEthylèneGlycol (PEG), on parle alors de protéines "PEGylées"}, des peptides, des polysaccharides, des liposaccharides, des oligonucléotides, des polynucléotides et des molécules non protéiniques organiques hydrophobes, hydrophiles ou amphiphiles ;
- et/ou des nutriments ;
- et/ou de produits cosmétiques ou phytosanitaires ;

caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en œuvre au moins un polyaminoacide selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 et/ou la composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 23.